

51

Int. Cl.:

C 07 d, 91/32

B6

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 p, 4/01

10

11

Offenlegungsschrift 2 323 465

21

Aktenzeichen: P 23 23 465.3-44

22

Anmeldetag: 9. Mai 1973

43

Offenlegungstag: 22. November 1973

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum:

9. Mai 1972

18. April 1973

33

Land:

Großbritannien

31

Aktenzeichen:

21567-72

21567-72

54

Bezeichnung:

Thiazolderivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

61

Zusatz zu:

—

62

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

Cociete d'Etudes de Produits Chimiques, Essy-les-Moulineaux
(Frankreich)

Vertreter gem. § 16 PatG:

Abitz, W., Dr.-Ing.; Morf, D. F., Dr.;
Brauns, H.-A., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.; Patentanwälte,
8000 München

72

Als Erfinder benannt:

Esanu, Andre, Paris

Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

DI 2323465

Patentanwälte:

Dr. Ing. Walter Abitz

Dr. Dieter F. Morf

Dr. Hans-A. Brauns

8 München 88, Pioniersstr. 20

9. Mai 1973

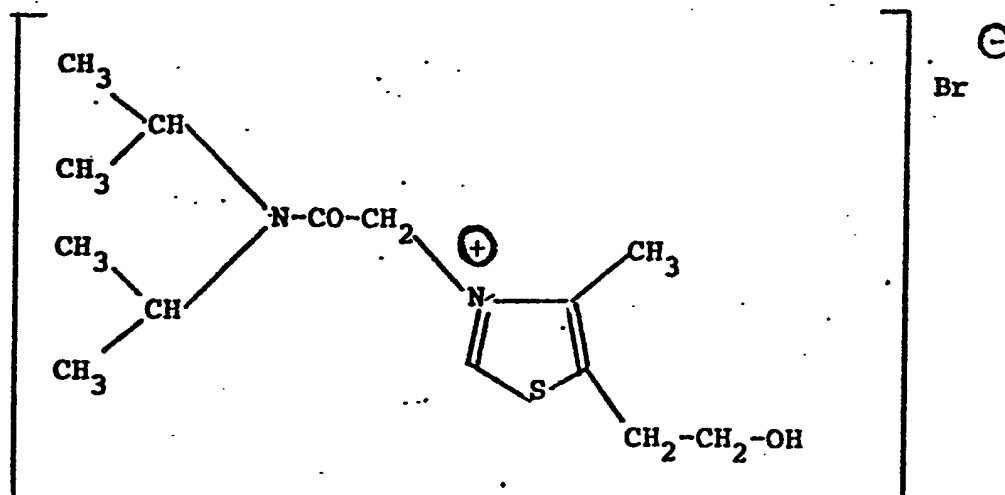
PC cas 85

SOCIETE D'ETUDES DE PRODUITS CHIMIQUES

16 rue Kléber, 92130-ISSY-LES-MOULINEAUX, Frankreich

Thiazolderivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft therapeutisch interessante Thiazolderivate. Erfindungsgemäss wird 3-(N,N-Diisopropyl-acetamido)-4-methyl-5-(8-hydroxyäthyl)-thiazolium-bromid der Formel



bereitgestellt.

PC cas 85

Die erfindungsgemässe Verbindung hat die formelmässige Zusammensetzung $C_{14}H_{25}O_2N_2SBr$, und ihr Molekulargewicht beträgt 365,34.

Die erfindungsgemässe Verbindung ist ein weisses Pulver von bitterem Geschmack, das bei $193^{\circ}C$ schmilzt. Es ist in Wasser und in Äthanol bei Raumtemperatur löslich, aber in Chloroform selbst bei der Siedetemperatur unlöslich.

Die erfindungsgemässe Verbindung ist wegen ihrer Wirksamkeit auf das Nervensystem, die sich durch pharmakologische Prüfbefunde zu erkennen gibt, interessant.

So wurde die Wirksamkeit dieser Verbindung beispielsweise durch Untersuchung der Regenerierung von gemischten peripheren Nerven an Ratten geprüft. Eine erste Gruppe von 10 Ratten wurde überhaupt nicht behandelt (Kontrolle); eine zweite Gruppe von 10 Ratten wurde intraperitoneal mit der erfindungsgemässen Verbindung bei einer Dosis, die $\frac{1}{10}$ des DL 50-Wertes entspricht, d.h. 35 mg/kg, behandelt. Diese Untersuchung wurde vergleichend mit einer dritten Gruppe von 10 Ratten durchgeführt, die mit einer Mischung aus B_1 -(500 γ /kg), B_6 -(500 γ /kg) und B_{12} -(5 γ /kg)-Vitamin behandelt wurden. Die regenerierten Nervenlängen werden in vitro nach der von Guth beschriebenen Methode gemessen. Die entsprechenden Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben:

PC cas 85

Regenerierte Längen in mm

	Zeit in Tagen				
	7	11	14	17	21
Kontrolle	5	13,5	14	21,8	27
Erfindungsgemässe Verbindung	9	9,8	16	28,5	32 ^(x)
B ₁ , B ₆ , B ₁₂	9,4	13,2	16	21,4	25

(x) gesamte Regenerierung

Man erhält die Verbindung durch Umsetzen von N,N-Diisopropyl-bromacetamid und 4-Methyl-5-hydroxy-äthyl-thiazol in stöchiometrischen Mengenverhältnissen in siedendem Butanol.

Die Erfindung wird durch das folgende Beispiel erläutert.

B e i s p i e l

In ein 2 Liter-Reaktionsgefäß, das mit Rühr- und Heizvorrichtungen ausgestattet war, wurden 170 g (0,76 Mol) N,N-Diisopropyl-bromacetamid, 108 g (0,76 Mol) 4-Methyl-5-hydroxyäthyl-thiazol und 0,2 Liter N-Butanol gegossen. Das Gemisch wurde gerührt und 20 Minuten lang unter Rückfluss gekocht. Man erhielt eine Lösung, die abgekühlt und in Diäthyläther gegossen wurde, wobei ein weisser Niederschlag anfiel. Der Niederschlag wurde mit Diäthyläther

PC cas 85

gewaschen und aus Isopropanol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 155 g.

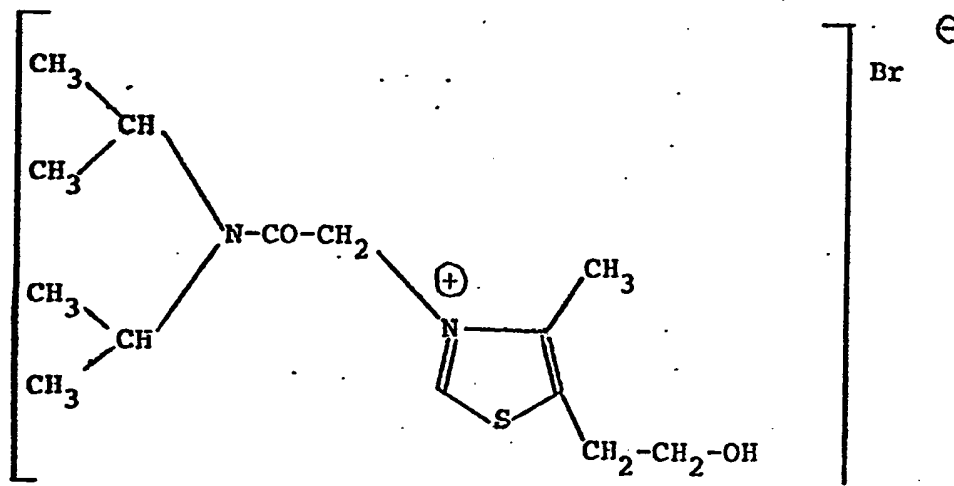
Das 4-Methyl-5-hydroxyäthyl-thiazol erhielt man auf folgendem Synthesewege: 2-Acetobutyrolacton wurde mit SO_2Cl_2 zu 2-Chlor-2-acetobutyrolacton chloriert. Diese Verbindung wurde zu 1-Chlor-1-acetopropanol hydrolysiert, das mit Ammoniumdithiocarbamat in wässriger Lösung zu 2-Mercapto-4-methyl-5-hydroxyäthyl-thiazol umgesetzt wurde. Beim Oxidieren mit Salpetersäure ergab diese Verbindung 4-Methyl-5-hydroxyäthyl-thiazol. Das N,N-Diisopropyl-acetamid-bromid erhielt man durch Umsetzen von Diisopropylamin mit Bromacetyl-bromid in Dichloräthan-Lösung.

PC cas '85

9. Mai 1973

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Die Verbindung 3-(N,N-Diisopropyl-acetamido)-4-methyl-5-(β-hydroxyäthyl)-thiazolium-bromid, welche der Formel



entspricht.

2. Verfahren zum Herstellen der Verbindung 3-(N,N-Diisopropyl-acetamido)-4-methyl-5-(β-hydroxyäthyl)-thiazolium-bromid gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man N,N-Diisopropyl-bromacetamid mit 4-Methyl-5-hydroxyäthyl-thiazol in stöchiometrischen Mengenverhältnissen in siedendem Butanol umsetzt.
